

LLC de primera Línea: ¿estamos listos para bendamustina rituximab vs FCR clásico?

CLL in first line. Are we ready for the use of Rituximab Bendamustine vs FCR?

Bezares RF, Kruss ML, Ledesma LI.

Sección hematología. Hospital general de agudos Teodoro Álvarez. CABA.

raybezares@gmail.com

Fecha de recepción: 19/05/2015
Fecha de aprobación: 30/05/2015



YO OPINO

HEMATOLOGÍA: 133 - 136
Volumen 19 nº 2
Mayo - Agosto 2015

Palabras clave: LLC,
Tratamiento,
FCR,
Rituximab,
Bendamustina.

Keywords: CLL,
Treatment,
FCR,
Rituximab,
Bendamustine

En el año 2015 la leucemia linfática crónica (LLC), con las clásicas opciones de tratamiento disponibles, continúa siendo incurable. Actualmente todos los hematólogos están familiarizados con la premisa de que el inicio de tratamiento sólo está reservado para pacientes en estadios avanzados con signo sintomatología clínica, o en quienes se observa enfermedad progresiva. Pero llegado el momento de elegir la combinación adecuada, la línea se difumina ante la variedad de opciones disponibles. Ante la ausencia de consenso, cuando el profesional se plantea la elección de una terapia para un paciente virgen de tratamiento es mandatario considerar una serie de aspectos, a saber: edad, performance status, comorbilidades, calidad de vida, expectativas (tanto propias como del paciente), efectos adversos y supervivencia libre de enfermedad (SLE). También resulta imprescindible el estudio de la delección del cromosoma 17 o mutación de la p53, ya que existen alternativas novedosas como los inhibidores de kinasa (BTK, Pik-3) que parecen capaces de mejorar

el pronóstico adverso que confiere la alteración del “guardián del genoma”.

¿Por qué FCR?

El conocido estudio realizado por el grupo Alemán, denominado CLL-8, incluyó 817 pacientes aleatorizados en dos ramas (FC vs FC + rituximab). Ambos brazos fueron similares en cuanto a características de la población, estadio, citogenética y estado mutacional de la cadena pesada de Ig (IGVH). Este estudio demostró la superioridad de FCR sobre FC luego de 5.9 años de seguimiento en cuanto a respuestas globales (RG) (95.1 vs 88.4%), tasas de remisión completa (RC) (44.1 vs 21.8%), supervivencia libre de progresión (SLP) (38 vs 27.4 meses) y lo más importante, SG; que para FC fue de 86 meses mientras que para FCR la media aún no se ha alcanzado. El valor de este estudio es muy significativo ya que por primera vez se consigue demostrar superioridad en cuanto a supervivencia global de un esquema sobre otro en LLC.

Los resultados no dejaron lugar a dudas: FCR se constituyó en el esquema más efectivo para la LLC en pacientes aptos para tratamiento intensivo.⁽¹⁾

En cuanto a su tolerancia y seguridad, es lógico que para FCR, ante la intensa merma del pool de linfocitos T que genera, las infecciones virales graves representen un riesgo así como también la neumocistosis provocada por el p. jirovecii y las infecciones bacterianas debidas a las neutropenias prolongadas. Aunque actualmente la posibilidad de instaurar profilaxis (antivirales como el aciclovir, cotrimoxazol, quinolonas) y otros recursos como los factores estimulantes de colonias facilitan el manejo de estas complicaciones. Otro punto importante a destacar es que gracias los nuevos métodos de laboratorio y sobre todo a la experiencia adquirida en todos estos años es posible detectar y tratar tempranamente la reactivación de citomegalovirus, una complicación muy temida en esta población. A pesar de lo anteriormente expuesto, las muertes por motivos relacionados al tratamiento en el estudio CLL-8 sólo fueron del 2%, lo que posiciona a FCR como un esquema muy seguro.

En el apartado de la mielotoxicidad, recientemente Strati y col⁽²⁾ han presentado un trabajo que incluyó 207 pacientes evaluando las citopenias a largo plazo, y aunque la incidencia es importante con un 35% al inicio, luego de finalizados los 6 ciclos, sólo un 12% mantienen las citopenias luego del noveno mes y las tasas de SG, sobrevida libre de eventos e incidencia de neoplasias mieloides asociadas al tratamiento en comparación a los pacientes no citopénicos es similar.

¿Por qué Bendamustina Rituximab?

A pesar que FCR es el tratamiento estándar de primera línea para pacientes con LLC algunos de los efectos adversos observados motivaron al Grupo Alemán a iniciar un estudio internacional de fase III (CLL10) con el objeto de testear la no inferioridad en función de eficacia con potencial disminución de los efectos adversos y mayor tolerabilidad de un esquema con Bendamustina (Be). Con este objetivo 564 pacientes provenientes de 150 centros localizados en 5 países europeos con un CIRS (Cumulative index rate scale) <7 y un clearance de creatinina (Cl Cr) > 70 ml / min fueron enrolados entre Octubre de 2008 y Junio de 2011. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 6 ciclos de FCR (n= 284; F 25mg/

m² i.v. día 1 a 3, C 250 mg/m² i.v. día 1 a 3, R 375 mg/m² i.v. día 0 en el primer ciclo y 500 mg/m² día 1 en los ciclos 2 a 6; cada 28 días) o bendamustina rituximab (BeR) (n=280; B 90mg/m² i.v. día 1 a 2, R 375 mg/m² i.v. día 0 en el primer ciclo y 500 mg/m² día 1 en los ciclos 2 a 6; cada 28 días). Ambas ramas se encontraban balanceadas con respecto a estadio, CIRS, edad y parámetros hematológicos, pero la rama BeR presentaba una mayor cantidad de pacientes con IGVH no mutada (p=0.003).

Los resultados del segundo análisis interino presentados por Eichhorst y col⁽³⁾ en ASH 2014 luego de 36 meses de seguimiento, mostraron RG idénticas en ambas ramas (97,8%) aunque con diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de RC (40.7 % FCR, 31.5% BeR, p=0.026) y la obtención de enfermedad mínima residual (58.1% FCR, 31.6% BeR). En relación a la mediana de SLP (FCR 53.7 meses vs 43.2 meses RB p=0.001) resultó significativa pero solo para los pacientes menores de 65 años.

Por otra parte, debemos destacar que los pacientes aleatorizados a recibir BeR presentaban mayor prevalencia de IGVH no mutada, lo cual puede haber afectado los resultados, sugiriendo que BeR y FCR podrían ser igualmente eficaces en el tratamiento de primera línea de los pacientes más jóvenes / "Fit".

Reflexiones

Es bien conocido por todos el impedimento en utilizar FCR en pacientes con Cl Cr < 60 ml / min como también en los casos con patología autoinmune asociada, tan frecuente en LLC. Por otra parte la mielotoxicidad e inmunocompromiso prolongado que genera FCR, así como el incremento de segundas neoplasias, representa un inconveniente particularmente importante en el grupo de pacientes más jóvenes.

En cuanto al estudio CLL10, no debe olvidarse que no hubo diferencias significativas entre ambos esquemas en los mayores de 65 años. Resulta destacable que la SG a 3 años no mostró diferencias con 90.6% para FCR y 92.2% para BeR. También se debe tener en cuenta que la rama FCR se asoció con mayor toxicidad y necesidad de reducción de dosis. Es considerable tener en cuenta que el 36% de los asignados a la rama FCR no pudieron completar los seis ciclos de quimioterapia, versus solo el 20 % en la rama BeR. Esto se debió principalmente a la ma-

yor incidencia de neutropenia severa e infecciones de los primeros. Asimismo las muertes relacionadas al tratamiento no resultaron significativamente diferentes pero fueron casi el doble en los pacientes con FCR. Eichhorst concluye que a la luz de estos resultados, no se puede realizar una recomendación firme de un régimen sobre el otro con respecto al uso en primera línea.⁽³⁾

Recordemos que la comparación de Fludarabina vs Clorambucilo realizada por Rai y col⁽⁴⁾ mostró resultados decepcionantes hasta el 5to año ya que la SG resultaba similar, recién al 8avo año de seguimiento el análisis estadístico puso en evidencia la superioridad de Fludarabina sobre Clorambucilo, lo que enseña que en LLC se debe esperar tiempo suficiente para definir la ventaja de un régimen sobre otro.

Recientemente ha sido publicado un estudio retrospectivo de dos bases de datos médicos en los EE.UU. que analizó la seguridad de Be en 379 pacientes con LLC, la mitad de las cuales presentaban un Cl Cr menor de 60 ml/min, y no encontraron aumento de la toxicidad incluso para quienes presentaban insuficiencia renal grave (Cl Cr menor a 40 ml/min)⁽⁵⁾.

La fludarabina también expone a los pacientes al riesgo de desarrollar anemia hemolítica autoinmune (AHAI), con un riesgo absoluto del 8% y un riesgo relativo mayor al 20%⁽⁶⁾. Este fármaco se encuentra contraindicado en aquellos pacientes que desarrollaron AHAI independiente de que la causa de la misma sea un tratamiento previo con fludarabina o no⁽¹⁾. Por el contrario, algunos pacientes con hemólisis activa fueron enrolados en ensayos con BeR sin mostrar complicaciones⁽⁷⁾ y sólo casos ocasionales de AHAI fueron reportados utilizando Be como monoterapia⁽⁸⁾. Por lo tanto, las complicaciones autoinmunes no se consideran contraindicaciones para el uso de Be en primera línea⁽⁹⁾.

En cuanto a las segundas neoplasias, el MD Anderson llevó a cabo un análisis retrospectivo de 235 pacientes con LLC de reciente diagnóstico tratados con FCR en primera línea. De 145 pacientes sin antecedentes de cáncer, 39 (27 %) desarrollaron una segunda neoplasia incluyendo cáncer de piel no melanoma, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, próstata, mama, pulmón, y SMD-LMA relacionados al tratamiento. Se observó mayor mortalidad en aquellos con segundas neoplasias en comparación

con los pacientes sin esta complicación (49 % vs 10 %, $p < 0,05$)⁽¹⁰⁾.

La utilización de Fludarabina en combinación con alquilantes, al igual que varios citostáticos, es una reconocida etiología de SMD secundario. Un estudio describió que de 176 pacientes tratados con fludarabina, luego de un seguimiento de 41 meses, 19 pacientes (10,8%) presentaron esta complicación, con una escasa sobrevida luego del diagnóstico de 11 meses⁽¹¹⁾.

Por lo tanto, estas desventajas plantean la necesidad de buscar mejor un equilibrio entre eficacia y seguridad. Además con el advenimiento de nuevos anticuerpos monoclonales y drogas blanco específicas el rescate de las recaídas parece no constituir un grave problema. Es por ello que frente a la elección del tratamiento se debe analizar la calidad de vida que constituye sin duda el factor más importante en el costo / beneficio de una indicación.

Conclusión

La recomendación que surge de este análisis podría resumirse de la siguiente forma: en pacientes menores de 65 años con CIRS < 7, Cl Cr > 70 ml / min, FCR se posiciona como la elección mas sensata si las expectativas del médico y del paciente son obtener el mayor porcentaje de RC. Esta indicación se hace extensiva a los pacientes con LLC de alto riesgo aptos para terapia intensiva y con dador histoiéntico, ya que el trasplante alogénico es la única posibilidad de curación. En estos casos se justifica utilizar FCR con el objetivo de llevar al paciente al trasplante con la mejor respuesta posible, idealmente con EMR negativa.

En los pacientes mayores de 65 años pasibles de tratamiento inmunosupresivo, los que a pesar de ser más jóvenes no acepten correr el riesgo de mayor toxicidad y/o eventos adversos, los casos con patología autoinmune asociada o aquellos a los que a causa de su contexto social o características personales el médico tratante no considere aptos para un esquema tan intenso, la elección debería ser BeR.

Declaración de conflictos de interés:

Bezares RF es Asesor externo de Laboratorios Roche. El resto de los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Hallek M, Fischer K, Fingerle Rowson G, et al.: Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;76:1164–74.
2. Strati P, Wierda W, Burger “Myelosuppression after frontline fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia: analysis of persistent and new-onset cytopenia”. *Cancer*;119 (21):3805-11, 2013.
3. Eichhorst B, Fink AM, Busch R “Chemoimmunotherapy With Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Versus Bendamustine and Rituximab (BR) In Previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) With Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results Of a Planned Interim Analysis Of The CLL10 Trial, An International, Randomized Study Of The German CLL Study Group (GCLLSG)” *Proc ASH* 2013;Abstract 526. *Proc ASH* 2013; Abstract 526.
4. Rai K, Peterson BL, Appelbaum FR, Tallman MS, Belch A, Morrison VA, et al. Long-term survival analysis of the North American Intergroup Study C9011 comparing fludarabine (F) and Chlorambucil (C) in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood*. 2009;114: A536.
5. Nordstrom BL, Knopf KB, Teltsch DY, et al. The safety of bendamustine in patients with chronic lymphocytic leukemia or non-Hodgkinlymphoma and concomitant renal impairment: a retrospective electronic medical record database analysis. *Leuk Lymphoma* 2013;55(Oct):1266–73.
6. Garbe E, Andersohn F, Bronder E, et al. Drug induced immune haemolytic anaemia in the Berlin Case–Control Surveillance Study. *Br J Haematol* 2011;154:644–53.
7. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30:3209–16.
8. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:4378–84.
9. Hodgson K, Ferrer G, Pereira A, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia: diagnosis and treatment. *Br J Haematol* 2011;154:14–22.
10. Xuan Trinh YKC PJ L, Lerner S, Ohad B, et al: Second Cancers Affect the Clinical Outcomes of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Treated with Frontline FCR-Based Therapy. *Blood* 2012, 120. Abstract No. 2900.
11. Leleu X, Soumerai J, Roccaro A, et al. Increased incidence of transformation and myelodysplasia / acute leukemia in patients with Waldenstrom macroglobulinemia treated with nucleoside analogs. *J Clin Oncol* 2009;27(2):250–255.